

Н.Ю.Коневалова, И.А.Ядройцева,
С.П.Козловская, А.А.Чиркин

ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ В КОРРЕКЦИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Витебский государственный
медицинский институт

Целью работы явилась разработка метода коррекции гипертриглицеридемий путем сочетанного применения безафибрата и энтеросорбентов. Было обследовано 52 человека, перенесших ишемический инсульт и группа из 50 здоровых людей. В сыворотке крови определяли показатели липидтранспортной системы до лечения и после его отмены. Для оценки состояния прямого и обратного транспорта холестерина и выяснения молекулярных механизмов коррекции гипертриглицеридемии были созданы математические модели. При коррекции гипертриглицеридемий у больных с клиническими проявлениями атеросклероза эффективными являются схемы, где действие препаратов реализуется через изменение липидного компонента апо-В-содержащих липопротеинов (сочетанное применение безафибрата и энтеросорбентов).

ВВЕДЕНИЕ

Предшествующие исследования по фенотипированию дислипидпротеинемий в Беларуси показали, что у больных с клиническими проявлениями атеросклероза преобладает IV тип гиперлипидпротеинемий (ГЛП), сопряженный с накоплением триглицеридов. Показано, что этот тип нарушения липидтранспортной системы (ЛТС) в постчернобыльский период имеет тенденцию к более раннему развитию и захватывает контингент работоспособного населения. Для коррекции такого типа ГЛП наиболее эффективны производные фиброевой кислоты - безафибрат, безами

дин и др. Однако, эти препараты иногда нарушают функцию гепатоцитов, провоцируют развитие желчно-каменной болезни. В настоящее время распространение получает использование энтеросорбентов, применение которых не имеет противопоказаний.

Однако до настоящего времени мало данных о возможности совместного использования фибратов и энтеросорбентов.

Целью работы явилась разработка метода коррекции гипертриглицеридемий у больных, перенесших ишемический инсульт, путем сочетанного применения безафибрата и энтеросорбентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 52 человека, перенесших ишемический инсульт, а также группа из 50 практически здоровых людей.

Для коррекции гипертриглицеридемии применялись следующие схемы лечения:

- схема №1 - больные получали безафибрат производства Rathio-pharm (Германия), который назначался в суточной дозе 600 мг (по 200 мг 3 раза в день, после приема пищи), в течение 30 дней. По данной схеме лечилось 17 больных, перенесших ишемический инсульт;

- схема №2 - больные получали углеродный волокнистый адсорбент "Белосорб П". Он назначался в дозе 100 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 2 приема, в течение двух недель. По данной схеме лечилось 19 больных, перенесших ишемический инсульт;

- схема №3 - больным вначале в течение двух недель был назначен белосорб в указанной выше дозе, а затем без перерыва в лечении, в течение 30 дней - безафибрат в дозе 600 мг в сутки. По данной схеме лечилось 16 больных, перенесших ишемический инсульт.

В сыворотке крови больных определяли показатели липидтранспортной системы до лечения и после его отмены. Кровь брали утром, натощак, после 12-14 часов голода из кубитальной вены. Форменные элементы крови отделяли центри-

фугированием при 1500 об/мин в течение 15 минут. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ХС), триацилглицеринов (ТГ), холестерина, липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) ферментативно с помощью полуавтоматического фотометра Согмау с использованием диагностических реагентов этой же фирмы. Для выделения ЛПВП использовали метод химической преципитации апо-В-содержащих липопротеинов под действием гепарина в присутствии ионов марганца [1]. Полноту выделения ЛПВП устанавливали при электрофорезе в полиакриламидном геле [3]. В основных классах липопротеинов определяли соотношение белков и липидов. Содержание белков определяли спектрофотометрически при длине волны 275 и 295 нм, количество общих липидов определяли с помощью наборов реактивов фирмы Лахема (Чехия). Количество белкового и липидного компонента липопротеинов выражали в г/л.

Статистическая обработка данных, многомерный статистический анализ производили с помощью специального пакета программ на IBM-386.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в таблице.

Сочетанное применение безафибрата и белосорба у больных, перенесших ишемический инсульт приводило к нормализации уровня триглицеридов в крови у 40% больных (у остальных больных умеренная степень гипертриглицеридемии сменилась легкой степенью). Монотерапия безафибратом у 9% больных нормализовала уровень триглицеридов, у 63% больных умеренная степень гипертриглицеридемии сменилась легкой степенью, и у 28% больных не было эффекта на уровень триглицеридов. Монотерапия белосорбом у 4% больных вызвала переход умеренной степени триглицеридемии в легкую и в 96% случаев была неэффективна.

Сочетанное применение безафибрата и белосорба у больных, перенесших ишемический инсульт, приводило у 65% больных к нормализации уровня общего холестерина (у остальных больных умеренная гиперхолестеринемия сменилась легкой). Монотерапия безафибратом у 3% больных нормализовала уровень общего холестерина, у 85% больных произошла смена умеренной гиперхолестеринемии на легкую степень и у 12% больных она была неэффективной. Монотерапия белосорбом у 100% больных вызвала переход умеренной степени гиперхолестеринемии в легкую.

Для оценки состояния прямого и обратного транспорта холестерина были созданы математические модели. Взяв в качестве основного показателя прямого транспорта холестерина уровень ХС-ЛПНП, мы построили линейное уравнение регрессии для прогнозирования уровня ХС-ЛПНП в зависимости от следующих факторов: ХС-ЛПОНП, белки и липиды в ЛПОНП+ЛПНП, коэффициент белки/липиды (К). После проведения многофакторного регрессионного анализа были получены следующие уравнения:

Здоровые люди:

$$\text{ХС-ЛПНП} = 0,25 \cdot \text{Белки} + 0,12 \cdot \text{Липиды} + 0,47 \cdot \text{К} \quad (1)$$

Больные, перенесшие ишемический инсульт:

$$\text{ХС-ЛПНП} = 0,54 \cdot \text{Белки} + 2,79 \cdot \text{К} - 0,40 \cdot \text{Липиды} \quad (2)$$

Данные уравнения информационно способны, т.к. коэффициент детерминации исследуемого параметра велик ($R^2=95-99\%$); уравнения значимы ($p<0,001$). Из всех уравнений был исключен фактор ХС-ЛПОНП как незначимый. Степень влияния оставшихся факторов была следующей: практически здоровые люди: белки - 76,4%, липиды - 16,7%, коэффициент - 2,1%; больные, перенесшие ишемический инсульт: белки - 83,2%, липиды - 1,6%, коэффициент - 6,1%.

Из полученных уравнений прямого транспорта холестерина можно сделать вывод, что главную роль в определении уровня ХС-ЛПНП играет их белковый

Таблица 1. Липидный профиль сыворотки крови у больных, перенесших ишемический инсульт ($X \pm \sigma$)

Группа обследуемых	Холестерин, ммоль/л				ТГ, ммоль/л
	общий	ЛПВП	ЛПОНП	ЛПНП	
1. Здоровые (50)	4,57±0,86	1,52±0,33	0,53±0,17	2,53±0,77	1,15±0,38
Монотерапия безафибратом					
2. Больные до лечения (17)	6,57±0,60*	0,83±0,25*	1,41±0,29*	4,33±0,73*	3,07±0,63*
После лечения	5,81±0,84***	1,08±0,24*	1,16±0,30***	3,57±0,65***	2,52±0,65***
Монотерапия безафибратом					
3. Больные до лечения (19)	6,87±0,32*	0,88±0,29*	1,35±0,41*	4,64±0,37*	2,93±0,89*
После лечения	5,82±1,12***	1,20±0,27***	1,23±0,62*	3,31±0,69***	2,61±0,84*
Сочетанное применение безафибрата и белосорба					
4. Больные до лечения (16)	6,67±0,51*	0,89±0,25*	1,42±0,42*	4,16±0,73*	3,08±0,91*
После лечения	5,15±0,86***	1,26±0,15**	0,84±0,12***	3,05±0,81***	1,82±0,27***

П р и м е ч а н и е

- * - достоверные отличия ($P < 0.05$) по сравнению со здоровыми людьми,
- ** - по сравнению с группой больных до лечения

компонент, т.е. рецепторно-опосредованный захват апо-В-содержащих липопротеинов, что является хорошо известным [6], а значит, еще больше подтверждает правомочность данной модели. У больных с клиническими проявлениями атеросклероза происходит возрастание влияния белкового компонента на уровень ХС-ЛПНП и появляется обратная зависимость этого показателя от липидного компонента апо-В-содержащих липопротеинов. Увеличение содержания белков и уменьшение количества липидов означает повышение плотности частиц апо-В-содержащих липопротеинов и уменьшение их размеров, что по данным литературы может приводить к гиперлипидемии ретенционного характера [4].

Исключение из уравнений прямого транспорта фактора ХС-ЛПОНП, несмотря на то, что это основной показатель при IV типе ГЛП, свидетельствует о том, что ведущую роль в развитии этого типа ГЛП у больных, перенесших ишемический

инсульт, играет факт нарушения состава частиц апо-В-содержащих липопротеинов.

В качестве основного показателя обратного транспорта холестерина был выбран уровень ХС-ЛПВП, для построения линейного уравнения регрессии были выбраны следующие факторы: состав ЛПВП (белки и липиды), их соотношение, содержание свободного и эфирносвязанного холестерина, активность ЛХАТ.

Из всех исследуемых факторов были исключены незначимые, что позволило получить следующие уравнения:

Практически здоровые люди:

$$\text{ХС-ЛПВП} = 0,39 \cdot \text{Липиды} + 0,24 \cdot K \tag{3}$$

Больные, перенесшие ишемический инсульт:

$$\text{ХС-ЛПВП} = 0,39 \cdot \text{Липиды} \tag{4}$$

Степень влияния факторов на уровень ХС-ЛПВП при регрессионном анализе была следующей: практически здоро-

вые люди: липиды - 97,2%, коэффициент - 0,5%; больные, перенесшие ишемический инсульт: липиды - 95%.

Из полученных уравнений следует, что в транспорте холестерина из мембран клеток основная роль принадлежит липидному компоненту ЛПВП, что согласуется с данными литературы [8]. В уравнение обратного транспорта практически здоровых людей входил коэффициент белки/липиды, т.е. вклад белкового компонента в уровень ХС-ЛПВП был опосредован. У больных, перенесших ишемический инсульт, уровень ХС-ЛПВП определялся только их липидным компонентом и не отмечалось влияния белкового компонента.

Следовательно, прямой транспорт холестерина при IV типе ГЛП у больных с клиническими проявлениями атеросклероза определяется белковым и липидным компонентами апо-В-содержащих липопротеинов. Обратный транспорт холестерина при IV типе ГЛП определяется непосредственно липидным компонентом ЛПВП и исключается влияние белкового компонента ЛПВП.

Были построены математические модели прямого и обратного транспорта холестерина в условиях применения предложенных схем лечения. Монотерапия безафибратом (схема 1) была наиболее неэффективной из всех рассмотренных схем. Уравнения прямого транспорта у больных, принимавших безафибрат, было следующее:

$$\text{ХС-ЛПНП} = 0,98 \cdot \text{ХС-ЛПОНП} + 2,96 \cdot \text{К} \quad (5)$$

По нему можно сделать вывод, что основное действие безафибрата сводилось к усилению липолиза ЛПОНП, что согласуется с данными литературы [2,5,7]. В результате уровень ХС-ЛПНП стал на 74.6% определяться уровнем ХС-ЛПОНП, в то время как у практически здоровых людей уровень ХС-ЛПНП на 76.4% определяется белковым составом апо-В-содержащих липопротеинов и следует ожидать большей эффективности при коррекции прямого транспорта ХС от препаратов, изменяющих состав апо-В-

содержащих липопротеинов. Уравнение прямого транспорта для больных, применявших белосорб (схема 2) было следующим:

$$\text{ХС-ЛПНП} = 0,53 \cdot \text{ХС-ЛПОНП} + 0,33 \cdot \text{Белки} \quad (6)$$

Уравнения прямого транспорта в условиях схемы 3:

$$\text{ХС-ЛПНП} = 0,71 \cdot \text{ХС-ЛПОНП} + 0,60 \cdot \text{Липиды} - 0,48 \cdot \text{К} \quad (7)$$

Уравнение 7 отличается от уравнений 5 и 6 появлением нового фактора - липидов апо-В-содержащих липопротеинов. Учитывая, что у больных, перенесших ишемический инсульт, в апо-В-содержащих липопротеинах происходило снижение содержания липидов, становится понятной высокая эффективность предложенной схемы для коррекции IV типа ГЛП у данных больных.

Следовательно, при коррекции IV типа ГЛП у больных, перенесших ишемический инсульт, эффективными являются схемы, где действие препаратов реализуется через изменение липидного компонента апо-В-содержащих липопротеинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов М.П., Тофило А.П., Богданова К.И. Метод определения количества и состава пребета и бета липопротеидов в сыворотке крови. Лабораторное дело 1986; Д.11344.
2. Грацианский Н.А. Гиполипидемические средства. Кардиология 1995; 3:49-69.
3. Колб В.Г., Камышников В.С. Количественные исследования липопротеидов сыворотки крови здоровых людей диск-электрофорезом в полиакриламидном геле. Лабораторное дело 1979; 1:42-44.
4. Кузнецов А.С., Парфенова Н.С., Лозовский В.Т. и др. Свойства плазменных липопротеинов низкой плотности у пациентов с гипертриглицеридемией и ишемической болезнью сердца. Украинский биохимический журнал 1990; 62:3:48-53.

5. Кухарчук В.В., Кошечкин В.А., Коновалов Г.А. и др. Влияние безамидина на концентрации холестерина и триглицеридов плазмы крови у больных с семейными гиперлипопротеинемиями. Кардиология 1990; 12: 16-18.

6. Перова Н.М. Значение дислипопротеинемий в атерогенезе. Кардиология 1985; 8:5-8.

7. Репин В.С., Косых В.А. Современные представления о механизмах гиполипидемического действия монокалинов и фибратов. Химико-фармацевтический журнал 1990;8:5-8

8. Oram J.F., Mendez A.J., Sloffe J.P., Johnson T.F. High density lipoprotein apolipoproteins mediate removal of sterol from intracellular pools but not from plasma membranes of cholesterol-loaded fibroblasts. Arteriosclerosis and Thrombosis 1991; 11:2:403-414.

SUMMARY

N.Yu.Konevalova, I.A.Yadroitseva,
S.P.Kozlovskaya, A.A.Chirkin

Enterosorbents in hypertriglyceridemia
correction in ischemic insult
transferred patients

The purpose of work is to develop a method of a correction hypertriglyceridemia by combined application of bezafibrate and enterosorbents. 52 persons who have transferred ischemic insult and group of 50 healthy people were examined. The indexes of lipidtransport system before treatment and after it was determined in serum of blood. Mathematical models were created for evaluation of direct and reverse transport state of cholesterol and understanding the molecular mechanisms of hypertriglyceridemia correction. The proposed scheme (combined application bezafibrate and enterosorbents), where action of drugs is realized by changing lipid component of apo-B-containing lipoproteins is effective.